

樋泉 道子 論文内容の要旨

主 論 文

Mortality Associated With Pulmonary Hypertension in Congenital Rubella Syndrome
先天性風疹症候群における肺高血圧に関連する死亡

樋泉道子、本村秀樹、Hien Minh Vo、高橋健介、Enga Pham、Hien Anh Thi Nguyen、
Tho Huu Le、橋爪真弘、有吉紅也、Duc Anh Dang、森内浩幸、吉田レイミント

Pediatrics・134 巻 2 号 e519-526 2014 年
[本文 8 ページ、supplemental information 3 ページ]

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：橋爪 真弘教授)

緒 言

風疹ウイルスによる感染症は通常比較的予後良好の発疹性疾患であるが、感受性のある妊婦が感染すると胎児感染により、流産、死産、早産、また先天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome: CRS) と呼ばれる心疾患、眼疾患、聴覚障害などの先天障害を引き起こすことがある。風疹含有ワクチンの開発、導入により風疹及び CRS の発生数は世界的に激減したが、定期接種が未実施の国ではその発生が続いている。中部ベトナム・カンホア省において、2009 年 5 月～2010 年 5 月に行われた出生コホート研究では、妊婦のおよそ 30% が風疹感染に対し感受性 (臍帯血 IgG 陰性) であった。2011 年 1～7 月同地域において大規模な風疹流行の後、CRS の発生を認めた。本研究の目的は CRS 症例の臨床疫学的特徴、特に心合併症の特徴とその予後を明らかにすることである。

対象と方法

2011 年 10 月～2012 年 9 月の 1 年間にベトナム、カンホア省の総合病院で出生または入院した CRS を疑う症状を持つ新生児・乳児に対し前方視的サーベイランスをおこなった。対象者には一般診察、心臓・頭部超音波検査、自動聴性脳幹反応検査、血球計数検査、風疹特異的抗体価測定をおこなった。アメリカ疾病予防管理センターのガイドラインにより CRS を confirmed、probable、suspected に分類し、カンホア省での

CRS 発生率を求めた。心合併症を持つ児は定期的に心臓超音波検査等で 2013 年 1 月までその状態を検査・追跡した。Fisher's exact test と Cox 比例ハザードモデルを用いて、各症状の死亡に対する影響を評価した。

結 果

38 人の小児が対象となり、その年齢中央値は 8.5 日(範囲 0-247 日)、男児 17 人、女児 21 人であった。対象児の出生は 2011 年 11 月をピーク(12 人)とし、カンホア省における CRS の発生率は年間 2.1 例/1000 出生であった。25 人(66%)が入院時風疹 IgM 陽性または持続的 IgG 陽性であり confirmed CRS と分類された。臨床所見として低出生体重(71%)、心疾患(72%)、白内障(13%)、聴覚障害疑い(93%)、紫斑(84%)、肝脾腫(68%)、血小板減少(76%)等を認めた。最も多い心疾患は動脈管開存症(心疾患を持つ児の 92%)であり、その多く(50%)が肺高血圧を合併していた。心疾患として他には心房中隔開存症、心室中隔開存症、房室中隔欠損症、肺動脈狭窄を認めた。2013 年 1 月までに 13 人(34%)が死亡した(3.7/100 person-months)。肺高血圧、肝脾腫、重症血小板減少が死亡例に多くみられ、ハザード比(95%信頼区間)はそれぞれ 8.33 (1.79-38.7)、7.19 (0.93-55.4)、3.92 (1.27-12.1)であった。3 回以上心臓超音波検査を用いて検査、追跡できた 11 人(最終検査時年齢中央値 14.2 月(四分位数範囲 2.4 月))のうち自然閉鎖例は 2 人、重症肺高血圧を合併した未閉鎖例は 2 人、動脈管閉鎖術施行例は 6 人であった。閉鎖術を施行された 6 人は全例で肺高血圧が改善していた。

考 察

ベトナムにおいて CRS の乳児・新生児の死亡率は高く、CRS の死亡は肺高血圧と重症血小板減少に関連していた。CRS の心疾患で最も多い動脈管開存症は自然閉鎖しにくく、肺高血圧を合併しやすかった。CRS における肺高血圧は、動脈管開存に加えて心房中隔欠損、心室中隔欠損、房室中隔欠損を伴うダブル、トリプルシャント例が全例死亡または重症肺高血圧であったこと、動脈管閉鎖術を施行された全例で肺高血圧の改善を認めていることから、左右短絡による肺血管の volume overload が主な原因の二次性肺高血圧であると予想される。心疾患を正しく評価すること、継続的にフォローアップすること、適切な時期に治療をおこなうことは、CRS 児の管理において非常に重要である。また、心臓超音波検査は発展途上国においても心疾患の診断と管理に重要な役割を果たすと考えられた。